

Ram ✓
En
Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. O. Dehner.

Serumindikanbestimmungen bei gesunden und kranken Hunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

eingereicht von
Heinrich Uffelmann
Tierarzt
aus Breitenbach

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Gießen 1960

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. O. Dehner.

Serumindikanbestimmungen bei gesunden und kranken Hunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

eingereicht von
Heinrich Uffelman
Tierarzt
aus Breitenbach

Gießen 1960

Mit Genehmigung der Veterinär-Medizinischen Fakultät in Gießen

Dekan: Professor Dr. V. Horn

Berichterstatter: Professor Dr. O. Dehner

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1960

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung	1
II. Übersicht über das vorliegende Schrifttum	2
a) Vorkommen und Chemie des Indikans	2
b) Nachweis des Indikans	4
c) Physiologische Indikantmengen bei Mensch und Hund	8
d) Verhalten des Indikans	9
1. bei Erkrankungen der Niere	9
2. bei Erkrankungen des Magen-Darmkanals und der Leber	12
3. bei schweren Anämien, Kachexien und sonstigen pathologischen Prozessen im Organismus	13
III. Eigene Untersuchungen.	14
a) Untersuchungsmethode	14
b) Untersuchungsergebnisse	16
c) Kritik der Untersuchungsmethode	19
IV. Zusammenfassung und Diskussion der Endergebnisse	20
V. Schlußsätze	22
VI. Literaturverzeichnis	23
Lebenslauf	25

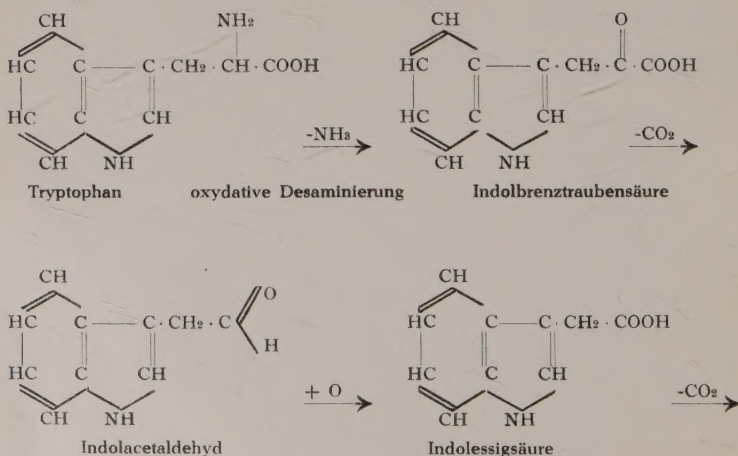
I. Einleitung

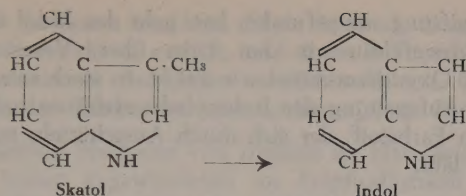
Das Indikan wurde im Jahre 1911 erstmals von *Obermayer* und *Popper* (20) in einer Reihe urämischer Sera des Menschen nachgewiesen. Sie vermißten es allerdings im Serum des Gesunden. Erst nachdem *Adolf Jolles* (15) im Jahre 1915 seine neue Indikanprobe, die wesentlich empfindlicher ist als die *Obermayersche*, beschrieben hatte, konnte *Georg Haas* (8) unter deren Anwendung nachweisen, daß Indikan ein regelmässiger Bestandteil des menschlichen Blutes ist und bei Patienten mit Niereninsuffizienz sowie bestimmten Magen-Darmleiden stets vermehrt im Serum auftritt. Seitdem sind auf dem Gebiete der Humanmedizin eine große Zahl von Arbeiten über das Indikan und die Indikanämie erschienen. Demgegenüber ist in der Veterinärmedizin bis heute relativ wenig über das Indikan bekannt. Die Serumindikanbestimmung dürfte aber gerade bei unseren Hunden, bei denen sehr oft Nierenerkrankungen vorkommen, hinsichtlich Diagnose und Prognose von großem Interesse sein. Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, Indikan im Serum der Hunde quantitativ festzustellen.

II. Übersicht über das vorliegende Schrifttum.

a) Vorkommen und Chemie des Indikans.

Die eigentlichen Verdauungsvorgänge sind im Dünndarm beendet. Der Rest der Nahrungsbestandteile, der nicht resorbiert wurde, besteht hauptsächlich aus Wasser, Schleim, abgestossenen Epithelzellen und unverdauten Resten der Nahrung. Diese Stoffe werden im Dickdarm durch Tätigkeit der Bakterien verändert und in Kot umgewandelt. Man unterscheidet dabei Gärungs- und Fäulnisvorgänge. Die wichtigsten Gärungen im Darm sind die Milchsäure- und die Buttersäuregärung. Die Gärung findet unter Mitwirkung von Mikroorganismen, wie Milchsäure- und Colibakterien bzw. deren Fermenten, statt. Dabei werden vor allem die stickstofffreien organischen Verbindungen der Kohlehydrate, besonders Zellulose, gespalten. Der Abbau des Eiweißes geschieht ebenfalls durch Mikroorganismen und zwar durch Fäulnisbakterien. Voraussetzung für die Fäulnis ist die hydrolytische Spaltung des Eiweißes zu den Aminosäuren. Aus den einzelnen Aminosäuren entstehen dann die verschiedenen Abbauprodukte wie Indol, Phenol, Kresol, Dioxypyhenole und aromatische Oxysäuren. Das Indol entsteht nach *Abderhalden* (1) aus dem Tryptophan über folgende Zwischenstufen:

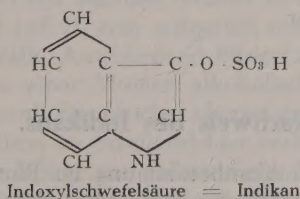
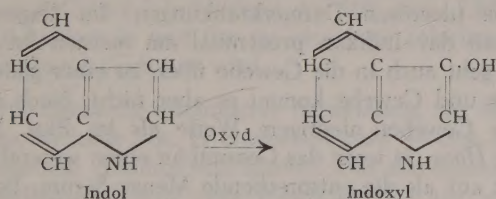




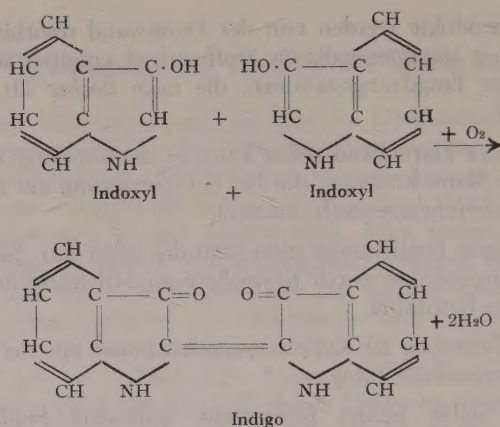
Die Abbauprodukte werden von der Darmwand resorbiert und müssen als Fremdkörper im intermediären Stoffwechsel entgiftet werden. Es gibt hierbei mehrere Entgiftungsstationen, die nach *Becher* (3) hintereinander geschaltet sind:

1. Schon in der Darmwand selbst kann es zur Bindung der Phenole an schweflige Säure kommen, die bei der Zerstörung des im Darm gebildeten Schwefelwasserstoffs entsteht.
2. Die wichtigste Entgiftungsstation stellt die Leber dar. Sie macht die Eiweißfäulnisprodukte durch Koppelung an Schwefelsäure und an Glukuronsäure harnfähig.
3. Auch die Niere ist zu Kopplungsmechanismen mit der Schwefelsäure und Glukuronsäure fähig.
4. Das Blut selbst besitzt fermentativ wirksame Stoffe, sogenannte Indolasen und Phenolasen, die ebenfalls Darmfäulnisprodukte zerstören.

Bei der Veresterung mit der Schwefelsäure oder der Glukuronsäure können sich Phenol und Kresol auf Grund ihrer OH-Gruppe direkt mit diesen verbinden. Indol dagegen muß im Körper zuerst zu Indoxyl oxydiert werden.



Sobald die Entgiftung stattgefunden hat, geht das Indol über den Blutweg als Indoxylschwefelsäure in den Urin über. Versetzt man Harn mit einem starken Oxydationsmittel wie FeCl_3 , in stark salzsaurer Lösung, so kommt es zur Aufspaltung der Indoxylschwefelsäure und zur Bildung von Indigo, einem Farbstoff, der sich durch Ausschütteln mit Chloroform leicht nachweisen läßt.



Nach *Zamyslowa* (28) kann sich ein unbedeutender Teil des Indikans auch außerhalb des Darmkanals im intermediären Stoffwechsel bilden. Es kann u. a. bei gangränösen Prozessen an bestimmten Stellen im Körper entstehen, so z. B. bei Lungengangrän. Nach *Rosenberg* (23) finden sich höhere Werte von Indikan nicht nur bei gestörter Darmtätigkeit, sondern auch bei Eiterungen, Phlegmonen, Gangränen, Peritonitis, Darm- und Lebertumoren sowie ulcerösen Darmerkrankungen. Im Gegensatz zum Harnstoff findet man das Indikan prozentual am meisten im Blut, und zwar im Serum. Es geht auch in die Gewebe über, zu einer gleichmäßigen Verteilung auf Blut und Gewebe kommt es aber nicht. Nach *Becher* (4) findet man in den Geweben niedrigere Werte als im Blut. Nach den Beobachtungen von *Haas* (9) weist das Gesamtblut einen wesentlich niedrigeren Indikangehalt auf als die entsprechende Menge Serum. Es sind deshalb nach ihm die Angaben, die sich auf das Serum beziehen, nicht auf das Gesamtblut übertragbar.

b) Nachweis des Indikans.

Bahnbrechend für die Indikanbestimmung im Blute war die im Jahre 1915 von *Adolf Jolles* (15) beschriebene Methode zur quantitativen Be-

stimmung des Indikans im Harn. Diese Methode basiert darauf, daß in einem Harn, der Indikan enthält, und der mit Thymol und eisenchloridhaltiger, konzentrierter Salzsäure versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt wird, das Chloroform eine schöne violette Farbe annimmt.

Zum qualitativen Nachweis von Indikan im Harn wurde diese Methode, welche alle bisher angewendeten an Empfindlichkeit übertrifft, in der Weise verwendet, daß man ca. 10 ccm Harn mit 1 ccm einer 5%igen alkoholischen Thymollösung versetzt und umschüttelt. Hierauf fügt man etwa 10 ccm einer rauchenden Salzsäure hinzu, welche 5 g Eisenchlorid pro Liter enthält, schüttelt nochmals kräftig um und läßt ca. 15 Minuten stehen. Anschließend fügt man ca. 4 ccm Chloroform zu und extrahiert durch wiederholtes sanftes Schütteln den Farbstoff, wobei sich das Chloroform, je nach dem Gehalt des Harnes an Indikan, mehr oder weniger intensiv violett färbt. Die Probe ist außerordentlich empfindlich, sie gestattet in 10 ccm Harn noch 0,0032 mg Indikan nachzuweisen, während die bekannte Obermayer'sche Reaktion bei Vorhandensein von 0,013 mg Indikan in 100 ccm Harn ein völlig negatives Ergebnis liefert. Die Jolles-Probe ist somit etwa 4mal empfindlicher als die Obermayersche Probe.

Zum quantitativen Nachweis von Indikan im Harn verfuhr *Jolles* (15) in der Weise, daß er zu 5 – 10 ccm des mit $\frac{1}{10}$ seines Volumens mit Bleiessig versetzten Harnes die 1 ccm alkoholische Thymollösung und 10 ccm 5%ige eisenchloridhaltige rauchende Salzsäure gibt, gut mischt und 2 Stunden stehen läßt. Die Harnflüssigkeit wird in der üblichen Weise mit Chloroform extrahiert bis die letzte Ausschüttelung farblos erscheint. Durch Schütteln mit destilliertem Wasser wird der Chloroformausschüttelung die Salzsäure entzogen. Die Chloroformlösung wird dann mit Chloroform auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt und der Gehalt an Indolignon colorimetrisch bestimmt. Als Standardlösung wird eine Lösung von 0,01 g 4-Cymol-2-Indolignon in 100 ccm Chloroform verwendet, welche gut haltbar ist und für die einzelnen colorimetrischen Bestimmungen entsprechend verdünnt wird.

Haas (10) nahm die quantitative Bestimmung des Blutindikans nach der Jolles'schen Methode vor. Er enteiweißt etwa 40 ccm Serum mit dem dreifachen Volumen Alkohol und filtriert. Das alkoholische Filtrat engt er in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad bis auf wenige ccm ein und bringt den Rückstand mit warmem Wasser in einen kleinen Meßzylinder. Die Flüssigkeit wird auf 20 ccm aufgefüllt und mit 1,5 – 2 ccm Bleiessiglösung nochmals gefällt. Anschließend filtriert er mit Hilfe eines Schüttelrichters, setzt 1 ccm einer 5%igen alkoholischen Thymollösung zu und mischt. Nunmehr wird die gleiche Menge eisenchloridhaltiger Salzsäure hinzugegeben wie Filtrat im Schüttelrichter vorhanden ist, also ca. 20 ccm. Nach dem Schütteln läßt er zur vollständigen Bildung des Farbstoffes den Schüttelrichter 2 Stunden stehen und extrahiert dann mit Chloroform.

Das Ausschütteln des Farbstoffes geschieht mit je 5 ccm reinem Chloroform so oft, bis keine Färbung des Extraktionsmittels mehr auftritt. Die Chloroformportionen werden in einen zweiten Schüttelrichter abgelassen und mit destilliertem Wasser gewaschen. Dabei wird schon das Indolignon selbst frei, die violette Farbe schlägt in eine hellere, rotbraune um. Das Waschwasser wird mit wenig Chloroform geschüttelt und dieses dann zu dem Chloroformextrakt hinzugefügt. Den letzteren schüttelt er jetzt mit dünner Natronlauge ($\frac{4}{500} - \frac{4}{100}$), wäscht nochmals mit destilliertem Wasser aus und läßt das so gereinigte Chloroform in einen Meßzylinder oder in ein Meßkölbchen ab. Die Lösung ist manchmal etwas trübe, weil das Chloroform noch Wasser enthält. Beim Stehen tritt eine völlige Klärung ein. Darauf wird die colorimetrische Bestimmung vorgenommen.

Haas (10) benutzt zum Vergleich eine Standardlösung aus dem nach *Jolles* (15) synthetisch gewonnenen 4-Cymol-2-Indolignon. Es werden 0,01 von diesem in 100 ccm Chloroform gelöst und gut verschlossen aufbewahrt. Die Stammlösung wird zum Gebrauch zehnfach verdünnt, d. h. man füllt 5 ccm in einem 50 ccm Meßkölbchen auf 50 ccm auf. Von dieser Vergleichslösung entspricht 1 ccm 0,009 mg Indikan. Zur Auswertung benutzt *Haas* (10) ein von *Jolles* angegebenes Colorimeter. Man vergleicht die Farbintensitäten in zwei von unten indirekt beleuchteten, senkrecht und nahe zusammenstehenden, schmalen und graduierten Meßzylindern von gleicher Weite. Die zu untersuchende Lösung wird auf eine bestimmte Höhe eingestellt und die Höhe der Vergleichslösung so lange durch Zufügen oder Ablassen durch einen seitlich unten am Vergleichszylinder befindlichen Hahn variiert, bis beim Durchsehen von oben die Farbintensität gleich erscheint.

Haas (10) hat später die Jollessche Indikanreaktion zu einer einfachen Schätzungsprobe des Blutindikans benutzt, die sich wegen ihrer Einfachheit als orientierende Probe sehr eignet. Zur Enteiweissung nimmt *Haas* (10) Alkohol. Einfacher ist es jedoch, die schon vorher von *Tschertkoff* (26) und *Rosenberg* (22) zu Blutindikanstudien verwandte Trichloressigsäure zu nehmen. Diese ermöglicht eine rasche Enteiweissung, ein gutes Absetzen des Chloroforms bei der Extraktion und wirkt vorteilhaft auf die Farbstoffbildung bei der Jollesschen Reaktion. Zur Anstellung der Probe gibt man in zwei Reagenzgläser 2 und 1,5 ccm Serum, fügt dann die gleiche Menge Wasser dazu und enteiweißt mit dem doppelten Volumen 20%iger Trichloressigsäure, also 4 und 3 ccm. Man filtriert durch ein Faltenfilterchen von etwa 6 cm Φ möglichst alle Flüssigkeit ab. Zu diesem Zweck kann man das Filterchen zum Schluß noch durch Druck gegen den Trichterrand mit dem Finger vorsichtig auspressen. Zu dem gesamten Filtrat gibt man 7 Tropfen 5%ige alkoholische Thymollösung, schüttelt und fügt die gleiche Menge einer 5%igen Eisenchloridlösung in konzentrierter Salzsäure hinzu, wie Filtrat vorhanden ist. Nach dem Mischen läßt man die Proben bis zur Beendigung der Reaktion etwa 2 Stunden stehen, fügt dann

2 ccm Chloroform hinzu und schüttelt damit kräftig durch. Nach dem Absetzen des Chloroforms betrachtet man dieses im durchscheinenden Licht. Erscheint dieses bei Verwendung von 1,5 ccm Serum eben rosaviolett, so liegt nach *Haas* (10) eindeutig eine beginnende Niereninsuffizienz vor. Ergibt die Probe bei Verwendung von 2 ccm Serum eine geringe Rosafärbung, so handelt es sich beim Fehlen einer ausgesprochenen Indikanurie (durch Prüfung mit dem Obermayerschen Reagenz im Harn) auch um eine Niereninsuffizienz. Bei normalem Serumindikanwert zeigt sich noch keine Färbung des Chloroforms. Bei einem Serumindikangehalt von über 0,3 mg/‰ tritt bereits eine positive Reaktion auf, wenn man das Filtrat mit den Reagenzien nur etwa 20 Minuten stehen läßt und dann gleich mit Chloroform ausschüttelt.

Rosenberg (22) führt die Indikanbestimmung im Serum nach dem Prinzip der Jollesschen Reaktion in der Weise durch, daß er in gleich weite, nicht zu enge Reagensgläser abfallende Mengen mit 20%iger Trichloressigsäure zu gleichen Teilen enteiweißten und filtrierten Serums füllt; und zwar je nach der ungefähr zu erwartenden Indikanmenge 10, 9, 8 bis 3, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7 bis 0,1 ccm Serumtrichloressigsäurefiltrat. Danach wird mit destilliertem Wasser auf 10 ccm aufgefüllt, 1 ccm 5%iger Thymolspiritus und 10 ccm Obermayers Reagens werden in jedes Reagensglas zugegeben und zunächst kräftig durchgeschüttelt. Bei Anwesenheit von Indikan bildet sich nun, wie *Jolles* (15) gezeigt hat, ein je nach der Konzentration rosa-violett gefärbter Körper, das Indolignon, das nach zweistündigem Stehen mit 2 ccm Chloroform in jedem Reagensglas ausgeschüttelt wird. Nach *Jolles* (15) fällt diese Indikanreaktion noch eben positiv aus, wenn sich in 10 ccm der untersuchten Flüssigkeit 0,0032 mg Indikan befinden. Man hat also nur festzustellen, in welchem Röhrchen das Chloroform eben rosa gefärbt ist, um die im Blut vorhandene Indikanmenge zu bestimmen. Zeigt beispielsweise nur das Röhrchen mit 10 ccm Serumtrichloressigsäurefiltrat (5 ccm Serum) eine rosa Färbung, so beträgt das Blutindikan 0,64 mg/‰, ist das Chloroform in den Röhrchen mit 2,5 ccm Serumtrichloressigsäurefiltrat eben rosa gefärbt, in dem Röhrchen mit 2,0 ccm Filtrat aber nicht mehr, es enthält das Blut 2,6/mg/‰ Indikan.

Snapper und *van Bommel van Vloten* (25) haben vergleichende Untersuchungen mit der *Haasschen* und der *Rosenbergschen* Methode angestellt, insbesondere den Einfluß der Eiweißfällungsmittel auf die *Jollessche* Farbreaktion studiert. Sie stellten fest, daß die Trichloressigsäure eine verstärkende Wirkung auf die Färbung hat und eine mehr rötliche Farbe des Chloroformextraktes bewirkt. Im Trichloressigsäurefiltrat wird die Reaktion 1,6mal stärker als im Alkoholfiltrat. Nach Zusatz von Trichloressigsäure ergibt das Alkoholfiltrat eine stärkere Reaktion als das Trichloressigsäurefiltrat. Das Alkoholfiltrat muß daher nach *Snapper* (25) mehr Indikan enthalten als das Trichloressigsäurefiltrat. Die Alkoholfällung nach *Haas* (10) ist der Trichloressigsäurefällung entschieden vorzu-

ziehen, zumal dabei auch der Vergleich mit der Vergleichslösung möglich ist, was bei Trichloressigsäurefällung durch den verstärkenden Einfluß dieses Fällungsmittels nicht ohne weiteres geht. *Snapper* (25) macht darauf aufmerksam, daß sich die Differenzen zwischen den Ergebnissen von *Haas* (10) und *Rosenberg* (23) so erklären lassen, daß *Rosenberg* infolge der Trichloressigsäurefällung zu höheren Werten kommen mußte. Die *Rosenbergschen* Zahlen müssen durch 1.6 geteilt werden, um die richtigen Werte zu erhalten. Wenn man dies tut, so werden die Differenzen zwischen *Haas* und *Rosenberg* wesentlich geringer. Vielleicht erklären sich so auch die verschiedenen Resultate der Indikanbestimmungen im Gewebe, welche *Becher* (4) und *Rosenberg* erhielten. *Rosenberg* fand höhere Werte als *Becher*, der mit Alkohol enteiweißte, während *Rosenberg* die Trichloressigsäureentweissung auch beim Gewebenachweis verwandte. *Snapper* meint, daß man statt der komplizierten *Haas-Jolleschen* Methode auch die einfachere von *Rosenberg* ganz gut anwenden könnte, nur müsse man die 1.6fache Verstärkung der Trichloressigsäure berücksichtigen. *Snapper* und *van Bommel van Vloten* (25) empfehlen die *Jolles'sche* Reaktion auf die Weise im enteiweißten Blut durchzuführen, daß man zunächst 3–4 ccm Serum mit der gleichen Menge 20%iger Trichloressigsäure enteiweißt. Vom Filtrat nimmt man nunmehr 2.5 ccm, füllt mit Wasser auf 10 ccm auf und gibt 1 ccm Thymolspiritus sowie 10 ccm Obermayer-Reagens zu. Nach 20 Minuten schüttelt man mit 2 ccm Chloroform den Farbstoff aus und beurteilt die Färbung nach 30 Minuten. Eine schwache Rosafärbung bedeutet eine leichte Erhöhung des Blutindikans und somit eine beginnende Niereninsuffizienz.

c. Physiologische Indikanmengen bei Mensch und Hund.

Im Blut findet man normalerweise nur sehr geringe Mengen dieses Darmfäulnisproduktes vor. Nach *Haas* (9) sind in 100 ccm menschlichen Blutserums 0.026–0.082 mg Indikan, also im Durchschnitt 0.045 mg enthalten. Die Art der Nahrung hat für die Indikanmenge keine wesentliche Bedeutung. Bei Erkrankungen des Darmes, besonders bei Dünndarmverschuß, steigt der Indikanspiegel im Blut etwas an, nach *Haas* (9) bis 0.147 mg ‰. Werte von 0.180 mg ‰ Indikan zeigen ihm mit Sicherheit eine bestehende Niereninsuffizienz an. Im urämischen Koma fand *Haas* (9) Werte bis zu 2.7 mg ‰. Im Gegensatz zu *Haas* (9) gibt *Rosenberg* (22) für das Blutindikan beim Gesunden mit ungestörter physiologischer Verdauung meist Werte zwischen 0.5 und 0.6 mg ‰, selten bis 0.8 mg ‰ an. *Lichwitz* (17) findet Werte von 0.107 mg ‰ Indikan im Serum noch normal. Nach *Pinelli* (21) und *Scharlit* (24) beträgt die Indikankonzentration im Serum 0.03–0.10 mg ‰. Bei den Haustieren sind bisher Werte von 0.02–0.17 mg ‰ mit einem Durchschnittswert von 0.17 mg ‰ angegeben. (*Hervieux* (11)).

d) Verhalten des Indikans.

1. bei Erkrankungen der Niere

Die Niere hat, wie u. a. *Volhard und Becher* (27) feststellen, eine Reihe verschiedener Aufgaben zu erfüllen. Sie hat die Ausscheidung des Wassers und der Salze vorzunehmen. Das Organ dient ferner der Regulation der Zusammensetzung der Körpersäfte, insbesondere des Blutes. Außerdem ist die Niere für die meisten endogenen und exogenen Stoffwechselschlacken der einzige Ort, durch den sie aus dem Körper entfernt werden können. Völlig unersetzlich ist sie zur Ausscheidung der Endprodukte des Stickstoffwechsels.

Bei den Erkrankungen der Nieren bedienen wir uns zur Stellung der Diagnose verschiedener klinischer Untersuchungsmethoden. Wertvolle Hinweise gibt die Harnuntersuchung hinsichtlich der Menge, des spezifischen Gewichtes, des pH-Wertes, des Eiweiß- und Zuckergehaltes, sowie des Blut-, Muskel- und Gallenfarbstoffes.

Außerdem gibt die mikroskopische Untersuchung Aufschluß über den Sedimentgehalt. Über den Grad der Erkrankung geben diese Untersuchungen aber vielfach nur eine unbefriedigende Auskunft. Will man im Einzelfalle einen genauen Überblick über Art, Ursache und den Stand der Krankheit sowie ihren vermutlichen Ausgang haben, so muß zusätzlich die chemische Untersuchung des Blutes auf harnpflichtige Substanzen durchgeführt werden.

Einer dieser harnpflichtigen Stoffe ist das Indikan. Physiologisch kommt es nur in verschwindend kleiner Menge im Blut vor. Bei Niereninsuffizienz kann die Menge im Blute aber stark ansteigen. Nach *Hoff* (12) tritt eine Niereninsuffizienz bei der akuten und der chronischen Glomerulonephritis mit ihrem Ausgang in sekundäre Schrumpfniere, sowie bei der Nephrosklerose und bei der akuten Nephrose auf. Sekundär kommt es ferner zu einer renalen Insuffizienz bei chronischen Stauungszuständen des harnableitenden Systems wie Abklemmung der Harnleiter, Prostatahypertrophie u. dergl., ebenso bei chronischen Nierenerkrankungen, wenn es infolge dieser Zustände zu einer Schädigung der Niere kommt. Nach *Hutyra und Marek* (13) führt jede ausgedehnte, höhergradige Nierenerkrankung zunächst zu einer Niereninsuffizienz. Für die Niereninsuffizienz ist charakteristisch, daß die außerordentliche Variationsfähigkeit und die große Funktionsreserve der gesunden Niere mehr oder weniger verloren gegangen sind. Die Niereninsuffizienz kann lange Zeit relativ oder kompensiert sein. Die wichtigste Zwangsausgleichsmaßnahme ist die Zwangspolyurie. Mit fortschreitender Krankheit wird dann aus der Polyurie eine scheinbar normale, in Wirklichkeit aber für diese Konzentration ungenügende Urinmenge und schließlich eine Oligurie. Dann kommt es regelmäßig zur manifesten Niereninsuffizienz, die schließlich zur Urämie führt.

Die ersten Untersuchungen über das Indikan veröffentlichten *Obermayer und Popper* (20) im Jahre 1911. Damit war der Anstoß zur späteren Indikanämieforschung gegeben. In ihrem Bestreben, die Ursache der Urämie aufzudecken, forschten sie nach den aromatischen Körpern im urämischen Serum und nach der Retention dieser Körper, namentlich des Indikans, im Blute. Sie arbeiteten mit der *Obermeyerschen* Probe, die bekanntlich inzwischen durch die viermal empfindlichere *Jollessche* Probe abgelöst wurde. Ihr Verdienst ist es aber jedenfalls, die grundlegenden Tatsachen hinsichtlich der Indikanämie gefunden zu haben. Die Anwesenheit von Indikan im Serum erwies sich ihnen als ein für die Urämie charakteristischer Befund, der zwar nicht in jedem Fall von Urämie zu erheben ist. Kann er aber erhoben werden, so spricht dies für Urämie. Der Nachweis des Indikans im Serum ist somit nach diesen Autoren stets ein Zeichen für das Vorliegen einer schweren Nierenkrankheit.

1914 wies *Tschertkoff* (26), der auch noch mit der *Obermeyerschen* Methode arbeitete, an Hand von 120 Fällen nach, daß die Anwesenheit von Indikan im Blut nicht nur bei Urämie, sondern auch bei chronischen und akuten Nephritiden ohne urämische Erscheinungen festgestellt werden kann. Er fand Indikan regelmäßig bei allen Nierenkranken, die eine erhebliche Harnstoffretention aufwiesen. Bei Gesunden und Kranken ohne Niereninsuffizienz fand er dagegen niemals Indikan im Serum. Diese Feststellung ist seit der Einführung der *Jollesschen*-Probe überholt.

Im Gegensatz zu *Tschertkoff* (26) stehen die meisten anderen Autoren auf dem Standpunkt, daß bei akuten Nephritiden selten im Serum Indikan vermehrt auftritt. *Becher* (4) fand bei der akuten Nephritis nie eine Indikanvermehrung, solange es nicht zur Anurie oder hochgradiger Oligurie kam. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen *Jäderholm* (14) und *Beltrametti* (5). Sie fanden das Indikan im ersten Stadium akuter Nephritiden nie erhöht. Erst bei Beginn der Niereninsuffizienz trat eine Vermehrung ein. Solange die Tubuli noch einigermaßen funktionstüchtig sind, schreiben *Hoff* (12) und ebenso *Brugsch* (7), kommt keine stärkere Retention der aromatischen Darmfäulnisprodukte zustande. Nach ihrer Meinung hängt deren Konzentration wesentlich vom Tubulusapparat ab.

Ist es bereits zu einer Schädigung des Nierenfilters gekommen, so steigt der Indikangehalt im Serum stark an. Selbst die höchsten Indikanzahlen, die im Blut in Fällen außergewöhnlich starker Indikanbildung im Darm festgestellt werden, reichen nicht oder nur eben an die unterste Grenze der Werte, die bei chronischen Nephritiden zu finden sind. Vergleichende Reststickstoff- und Indikanbestimmungen im Blut im Verein mit anderen Funktionsprüfungen und der klinischen Beobachtung lehren *Haas* (8), daß von den Werten 0,15–0,16 mg Indikan in 100 ccm Serum ab eindeutig mit einer Niereninsuffizienz im Sinne der Retention von Schlackenstoffen zu rechnen ist und daß bei zunehmender Funktionsstörung der Nieren der Indikangehalt des Blutes stark zunimmt. Auch *Baar* (2) hat beobachtet, daß

chronische Nephritisfälle einen Blutindikangehalt von 0,16/mg/0/0 oder mehr zeigten. In keinem von diesen Fällen lag der Gehalt unter 0,16 mg/0/0 Blutindikan. *Haas* (9) erklärt das relativ frühe Auftreten des Indikans im Blute der Niereninsuffizienten mit einer spezifischen Sekretionsschwierigkeit gegenüber den verschiedenen Stickstoffschlacken. Das Indikan soll, da es ein größeres Molekül darstellt, im Vergleich zu dem äußerst harnfähigen Harnstoff, dessen Stickstoff der Hauptanteil des Reststickstoffes ist, in relativ geringem Umfang ausgeschieden werden. *Haas* findet Indikan im Blut vermehrt noch bevor der Harnstoff vermehrt war und glaubt deshalb, daß im Hinblick auf die Frühdiagnose einer bestehenden Niereninsuffizienz die quantitative Bestimmung des Indikans der Reststickstoff- und Harnstoffbestimmung im Blute weit überlegen ist. Sie bringt eine Funktionschädigung der Niere bereits zum Ausdruck in Fällen, in denen die Menge des festgestellten Reststickstoffes noch eine normale Funktion der Niere vortäuschte. War aber bei Niereninsuffizienz der Reststickstoff des Blutes schon vermehrt, so fand er auch immer eine Erhöhung des Indikans. Auch nach *Baar* (2) ist das Blutindikan ein viel besserer Indikator für die Schlackenretention im Blut als die Reststickstoffbestimmung. Er vermutet ebenfalls, daß die erkrankte Niere mit den einzelnen auszuscheidenden stickstoffhaltigen Produkten spezifische Sekretionsschwierigkeiten hat und daß das Indikan gerade der Stoff ist, für dessen Ausscheidung die kranke Niere am ehesten insuffizient wird. Kommt es zu einer vollständigen Retention der harnpflichtigen Substanzen im Blut und im Gewebe, so tritt der Patient in das Stadium der Urämie. In der Regel beginnt die echte Urämie scheidend und läuft mit der Zunahme der chronischen renalen Insuffizienz parallel. Am häufigsten findet man sie im letzten Stadium der Schrumpfniere. Das Indikan ist bei der Urämie sehr stark vermehrt. Je näher der Patient dem Coma uraemicum kommt, desto höher übersteigt der Blutindikanspiegel den Reststickstoffspiegel, sodaß im urämischen Blut die relative Zunahme des Indikangehaltes die des Reststickstoffes um ein Mehrfaches übertrifft. *Haas* (9) fand bei der Urämie Indikanwerte bis 2,7 mg in 100 ccm Serum, also das 30–60fache des Physiologischen, während der Reststickstoff sich etwa nur um das 6–7fache steigerte. In den meisten Fällen von Urämie dürfte nach *Haas* (9) also der Blutindikanspiegel die Schwere des Krankheitsbildes viel deutlicher zum Ausdruck bringen als das Verhalten des Reststickstoffes. Auch *Hoff* (12) betont, daß die klinischen Störungen bei der Urämie, die Vergiftungserscheinungen infolge der retinierten harnpflichtigen Substanzen, nicht mit der Höhe des Reststickstoffes parallel laufen, insbesondere spielt dabei der Harnstoff keine wesentliche Rolle, der relativ wenig schädlich ist. In vergleichenden Untersuchungen über die Höhe des Reststickstoff- und Indikanspiegels bei den Nierenerkrankungen des Hundes stellte *Böttcher* (6) ebenfalls fest, daß bei der Diagnose der Urämie die Bestimmung des Indikans an erster Stelle steht, während die des Harnstoffs an zweiter Stelle folgt und die des

Reststickstoffs nach seiner Auffassung überhaupt keine große Bedeutung hat. Welche der retinierten harnpflichtigen Stoffe am meisten toxisch wirken und für die urämischen Erscheinungen verantwortlich gemacht werden müssen, darüber sind sich die Autoren noch nicht einig. Die meisten jedoch schreiben den Darmfäulnisprodukten die größte Schuld zu. *Becher* (4) sieht das Indikan und die freien aromatischen Substanzen als die Ursache der Urämie an. Auch *Brugsch* (7) nimmt an, daß die echte Urämie mit ihren klinischen Erscheinungen sich durch den Durchbruch der retinierten Darmgifte durch die Blutliquorschanke ins Gehirn erklärt. Im Liquor fand *Becher* (4) allerdings nur bei schwerer Niereninsuffizienz Indikan und nur kurz vor dem Tode, im Vergleich zum Indikangehalt des Blutes nur in sehr geringer Menge. *Ließ* (18) gelang es nicht Indikan im Liquor des Hundes nachzuweisen, selbst nicht bei ausgeprägten urämischen Symptomen und kurz vor bzw. nach dem Tode des Tieres, obwohl sich im Blute hohe Indikanwerte fanden. Beim Menschen müssen bis zu 50 ccm Liquor entnommen werden, um überhaupt Spuren von Indikan nachweisen zu können. Wenn man bedenkt, daß die Gesamtliquormenge eines großen Hundes, wie *Ulrich* angibt, nur bis zu 15 ccm betragen kann, so ist es nicht verwunderlich, wie *Ließ* (18) folgerichtig sagt, daß die Reaktion auf Indikan immer negativ ausfällt. *Baar* (2) neigt ebenfalls zu der Ansicht, daß der Nichtharnstoffanteil des Reststickstoffes, der außer Indikan, Kreatinin, Harnsäure, sicher noch andere toxische, derzeit unbekannte Stoffe enthält, für die urämischen Erscheinungen verantwortlich gemacht werden muß.

2. bei Erkrankungen des Magen-Darmkanals und der Leber

Bei Erkrankungen des Magen-Darmkanals mit gestörter Darmtätigkeit kommt es des öfteren zu einer Vermehrung des Indikans im Blutserum. Allerdings sind die Werte bei weitem nicht so hoch wie bei der Niereninsuffizienz, sie steigen höchstens auf das Dreifache der physiologischen Norm an. *Haas* (9) und *Rosenberg* (23) fanden bei der Mehrzahl der Patienten mit bestimmten Magen-Darmleiden einen Indikangehalt von 0,130 mg/% im Serum, während *Baar* (2) in einigen von diesen Fällen einen bedeutend höheren Indikanspiegel nachweisen konnte. Untersucht wurden Patienten mit Magencarcinom, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, Ileus, Obstipation, Dysenterie sowie tuberkulöser Peritonitis. *Becher* (4) konnte ebenfalls eine vermehrte Indikanbildung, besonders bei Ileus und Obstipation, bestätigen. Während *Haas* (8) und *Rosenberg* (23) den erhöhten Indikangehalt bei diesen Magen-Darmerkrankungen auf eine vermehrte Eiweißfäulnis zurückführen, glaubt *Baar* (2), daß diese nicht die Ursache sei. Eine andere Erklärung aber hat er nicht. Für ihn steht lediglich die Tatsache fest, daß 3,5% seiner Magen-Darmpatienten einen erhöhten Indikanspiegel zeigten, ohne daß eine Niereninsuffizienz vorlag. Von acht Patienten mit Leberkrankheiten, wie hypertrophische und atrophische

Cirrhosen, Lebercarcinom und Ikterus, konnte *Baar* (2) in nur 25% der Fälle einen höheren Blutindikanwert finden. Aus seinen Beobachtungen folgert er, daß die Mehrzahl der Leberkrankheiten wohl eine Indikanurie verursachen kann, aber nicht eine Indikanämie. Dies widerspricht der Behauptung *Rosenbergs* (23), daß Erkrankungen der Leber häufig einen höheren Indikanspiegel im Serum hervorrufen. Wie dem auch sei, fest steht, daß ein Teil der Krankheitsfälle einen erhöhten Indikangehalt im Serum aufweist.

3. bei schweren Anämien, Kachexien und sonstigen pathologischen Prozessen im Organismus

Baar (2) und *Monakow* (19) sind der Ansicht, daß schwere Anämien und Kachexien mit einem rapiden Eiweißzerfall auch erhöhte Blutindikanwerte verursachen können. Daß das Harnindikan bei schweren Anämien immer vermehrt war, hat *Baar* (2) schon 1912 festgestellt. Es steht also fest, daß das Indikan nicht ausschließlich von der Produktion und Resorption des Indols im Intestinum abhängt, sondern auch, sei es mit oder ohne Einwirkung von Bakterien, an anderen Stellen im Körper entstehen kann. Man spricht in solchen Fällen von einer extraintestinalen Bildung des Indikans. Stätten und Ursachen dieser Bildung können jauchige Prozesse im Körper, fötide Bronchitiden, Lungentuberkulose mit Kavernen, Retention eines toten Fötus, Gangrän usw. sein.

III. Eigene Untersuchungen.

a) Untersuchungsmethode.

In der Medizinischen Veterinärklinik wurden 94 Hunde aller Altersklassen und Rassen auf Indikan im Blutserum untersucht. 37 Hunde waren klinisch gesund, während der Rest der Hunde mit den verschiedensten Krankheiten in die Klinik eingeliefert worden war.

Allen Hunden wurde morgens nüchtern ca. 20–30 ccm Blut entnommen, um Einflüsse der Nahrung sowie tagesrhythmische Schwankungen auszuschalten. Das Blut wurde sodann zentrifugiert, um das Serum zu gewinnen. Die Ausbeute des Serums war sehr unterschiedlich, lag jedoch in der Regel bei einer Menge zwischen 5–8 ccm.

Bei einem Teil der klinisch gesunden Hunde wurden mehrere Serumindikanbestimmungen im Abstand von 2–3 Tagen durchgeführt. Die Kontrolluntersuchungen bestätigten jedoch ausnahmslos das Ergebnis der ersten Untersuchung.

Das Indikan wurde von mir nach der Methode von *Jolles* bestimmt. Wie bekannt, wird dabei das Indikan in Gegenwart von alkoholischer Thymolösung und Trichloressigsäure durch eisenchloridhaltige Salzsäure in einen roten Farbstoff übergeführt, der nach Extraktion mit Chloroform photometrisch bestimmt wird. Als Reagenzien sind erforderlich: Bleiessig, 5%ige alkoholische Thymollösung, 20%ige Trichloressigsäure, Obermayers Reagenz und Chloroform. Obermayers Reagenz stellt man her, indem man 3 g kristallines Eisenchlorid in reiner 38%iger Salzsäure löst und zu einem Liter auffüllt.

Die quantitative Bestimmung des Indikans wurde folgendermaßen durchgeführt: 5 ccm Serum werden mit 5 ccm Trichloressigsäure versetzt, kräftig geschüttelt und zentrifugiert oder filtriert. In der Regel wurde filtriert. 5 ccm des Filtrates werden daraufhin mit 0,25 ccm Thymollösung und 5 ccm Obermayers Reagenz angesetzt und nach 20 Minuten mit 2 ccm Chloroform 1 Minute lang ausgeschüttelt. Der Chloroformextrakt wird anschließend unter Vermeidung jeder Verdunstung mit einer Pipette aus dem Reagenzglas aufgezogen, durch ein sehr kleines, weiches Filter gegeben und in einer Mikroküvette bei 5 ccm Schichtdicke mit Filter 530 photometriert. Als Kompensationslösung dient reines Chloroform. Auf einer Tabelle, die zur Auswertung densitrometrischer Messungen dient, findet

man nun den Wert, den man mit dem Faktor 0,35 zu multiplizieren hat. Das Ergebnis dieser Multiplikation ist die Menge an Indikan in Milligramm, die in 100 ccm Serum enthalten ist. Die Serumindikanwerte von den 37 klinisch gesunden Hunden sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Bei diesen Tieren handelt es sich um Hunde verschiedenen Alters, Geschlechts und verschiedener Rassen.

Die Tabelle 2 enthält die Ergebnisse von 57 kranken Hunden. Da nicht bekannt ist, ob Serumindikanerhöhungen beim Hund bei den gleichen pathologischen Prozessen wie bei dem Menschen vorkommen, erfolgte die Auswahl der Patienten so, daß Tiere mit den verschiedensten Erkrankungen untersucht wurden.

b. Untersuchungsergebnisse

Tabelle 1
(Klinisch gesunde Hunde)

Rasse	Geschlecht	Alter	Indikan
1. Airedaleterrier	w.	8 Mon.	0,099 mg/‰
2. Dtsch. Schäferhund	w.	10 Mon.	0,113 mg/‰
3. Dtsch. Boxer	m.	10 Mon.	0,065 mg/‰
4. Dtsch. Schäferhund	m.	1 Jahr	0,100 mg/‰
5. Neufundländer	m.	1 Jahr	0,134 mg/‰
6. Bastard	w.	2 Jahre	0,091 mg/‰
7. Bastard	w.	2 Jahre	0,154 mg/‰
8. Dtsch. Schäferhund	m.	2 Jahre	0,123 mg/‰
9. Bastard	m.	2 Jahre	0,142 mg/‰
10. Bastard	w.	3 Jahre	0,120 mg/‰
11. Bastard	m.	3 Jahre	0,082 mg/‰
12. Kurzhaarteckel	m.	3 Jahre	0,126 mg/‰
13. Dtsch. Schäferhund	m.	3 Jahre	0,094 mg/‰
14. Cockerspaniel	m.	3 Jahre	0,121 mg/‰
15. Foxterrier	m.	3 Jahre	0,099 mg/‰
16. Rauhaarteckel	w.	4 Jahre	0,102 mg/‰
17. Dtsch. Drahthaar	w.	4 Jahre	0,165 mg/‰
18. Dtsch. Boxer	w.	4 Jahre	0,138 mg/‰
19. Dtsch. Drahthaar	m.	4 Jahre	0,123 mg/‰
20. Dtsch. Schäferhund	m.	4 Jahre	0,106 mg/‰
21. Bastard	m.	4 Jahre	0,123 mg/‰
22. Altdtsch. Schäferhund	m.	4 Jahre	0,110 mg/‰
23. Dtsch. Schäferhund	m.	4 Jahre	0,108 mg/‰
24. Bastard	w.	5 Jahre	0,137 mg/‰
25. Bastard	w.	5 Jahre	0,103 mg/‰
26. Dtsch. Schäferhund	m.	5 Jahre	0,132 mg/‰
27. Dtsch. Schäferhund	m.	5 Jahre	0,142 mg/‰
28. Dtsch. Schäferhund	w.	6 Jahre	0,117 mg/‰
29. Airedaleterrier	w.	6 Jahre	0,119 mg/‰
30. Dtsch. Drahthaar	m.	6 Jahre	0,132 mg/‰
31. Airedaleterrier	m.	6 Jahre	0,081 mg/‰
32. Bastard	w.	7 Jahre	0,100 mg/‰
33. Schnauzer	m.	7 Jahre	0,149 mg/‰
34. Dtsch. Schäferhund	w.	8 Jahre	0,093 mg/‰
35. Foxterrier	m.	8 Jahre	0,087 mg/‰
36. Bastard	w.	9 Jahre	0,095 mg/‰
37. Cockerspaniel	w.	9 Jahre	0,138 mg/‰

Tabelle 2

(Untersuchungsergebnisse bei kranken Hunden)

Rasse	Geschl.	Alter	Diagnose	Indikan
1. Airedaleterrier	w.	4 Jahre	Eccema mad.	0,108 mg/‰
2. Pudel	m.	5 Mon.	Eccema squam. et crust. chron.	0,103 mg/‰
3. Pudel	w.	9 Jahre	Alopecia, Adipositas	0,089 mg/‰
4. Chow-Chow	m.	5 Jahre	Eccema squam. chron.	0,159 mg/‰
5. Langhaarteckel	m.	2 Jahre	Demodicosis	0,108 mg/‰
6. Dtsch. Schäferhund	m.	5 Mon.	Demodicosis	0,164 mg/‰
7. Cockerspaniel	w.	2 Jahre	Otitis extern. purul.	0,159 mg/‰
8. Cockerspaniel	m.	2 Jahre	Otitis ulcerosa	0,120 mg/‰
9. Rottweiler	m.	9 Mon.	Enteritis cat. acut.	0,116 mg/‰
10. Bastard	m.	5 Jahre	Gastritis cat. acut.	0,123 mg/‰
11. Cockerspaniel	w.	5 Jahre	Enteritis cat. acut.	0,114 mg/‰
12. Dtsch. Schäferhund	m.	3 Jahre	Gastroent. cat. acut.	0,239 mg/‰
13. Rauhaarteckel	w.	8 Jahre	Enteritis hämorrh.	0,142 mg/‰
14. Afghane	m.	3 Jahre	Gastroent. cat. chron.	0,128 mg/‰
15. Dtsch. Boxer	w.	2 Jahre	Gastritis cat. chron.	0,127 mg/‰
16. Dtsch. Schäferhund	w.	12 Jahre	Gastroenteritis cat. chron.	0,179 mg/‰
17. Dtsch. Schäferhund	w.	2 Jahre	Gastroenteritis cat. chron.	0,216 mg/‰
18. Dtsch. Schäferhund	m.	2 Jahre	Gastroenteritis cat. chron.	0,118 mg/‰
19. Mops	w.	2 Jahre	Gastroenteritis cat. chron.	0,139 mg/‰
20. Riesenschnauzer	m.	3 Jahre	Gastroenteritis cat. chron.	0,143 mg/‰
21. Airedaleterrier	m.	8 Jahre	Enteritis cat. chron.	0,197 mg/‰
22. Bernhardiner	w.	5 Mon.	Ascaridosis	0,114 mg/‰
23. Cockerspaniel	m.	1 Jahr	Bronchopneumonia acut.	0,234 mg/‰
24. Bastard	w.	8 Jahre	Bronchitis cat. chron.	0,120 mg/‰
25. Dtsch. Schäferhund	m.	12 Jahre	Laryngotrach. cat. chron.	0,095 mg/‰
26. Foxterrier	m.	10 Jahre	Laryngotrach. cat. chron.	0,089 mg/‰
27. Skye-Terrier	m.	3 Jahre	Bronchopneumonia chron.	0,075 mg/‰
28. Dtsch. Boxer	m.	9 Mon.	Insuff. cordis	0,154 mg/‰
29. Airedaleterrier	m.	8 Jahre	Insuff. cordis	0,121 mg/‰
30. Dtsch. Schäferhund	w.	1 Jahr	Insuff. cordis et Ascites	0,193 mg/‰
31. Dobermann	m.	10 Jahre	Insuff. cordis	0,121 mg/‰
32. Dtsch. Schäferhund	w.	7 Jahre	Sarkoma hepatis et Ikterus	0,236 mg/‰
33. Bastard	w.	7 Jahre	Cirrh. hepatis et Ascites	0,084 mg/‰
34. Bastard	w.	11 Jahre	Cirrh. hepatis et Ascites	0,092 mg/‰
35. Bastard	m.	5 Jahre	Carcinoma pancreatis	0,118 mg/‰
36. Chow-Chow	m.	8 Mon.	Insuff. renum	0,427 mg/‰

37. Dtsch. Schäferhund	m.	10 Jahre	Insuff. renum	0,23 mg/‰
38. Bastard	m.	10 Jahre	Insuff. renum	0,353 mg/‰
39. Dtsch. Boxer	m.	6 Jahre	Insuff. renum	0,184 mg/‰
40. Dtsch. Schäferhund	m.	12 Jahre	Insuff. renum	2,620 mg/‰
41. Dtsch. Schäferhund	m.	3 Jahre	Insuff. renum	0,602 mg/‰
42. Dtsch. Boxer	m.	9 Jahre	Insuff. renum	1,336 mg/‰
43. Airedaleterrier	w.	9 Jahre	Insuff. renum	0,534 mg/‰
44. Kurzhaarteckel	m.	10 Mon.	Peritonitis exsud. chron.	0,079 mg/‰
45. Airedaleterrier	w.	2 Jahre	Leukosis et Ascites	0,143 mg/‰
46. Pudel	m.	3 Mon.	Ascites et Hyperproteinämia	0,068 mg/‰
47. Dtsch. Schäferhund	w.	8 Jahre	Pyometra	0,161 mg/‰
48. Dtsch. Dogge	w.	6 Jahre	Pyometra	0,139 mg/‰
49. Cockerspaniel	w.	8 Jahre	Pyometra	0,110 mg/‰
50. Kurzhaarteckel	m.	5 Jahre	Spondylitis ossif. chron.	0,112 mg/‰
51. Dtsch. Schäferhund	w.	7 Jahre	Myositis eosinophila	0,096 mg/‰
52. Dtsch. Boxer	m.	5 Jahre	Encephalomyelopathia	0,161 mg/‰
53. Dtsch. Schäferhund	m.	3 Jahre	Febris cat. inf. can.	0,094 mg/‰
54. Münsterländer	m.	5 Jahre	Febris cat. inf. can.	0,142 mg/‰
55. Dtsch. Schäferhund	m.	3 Jahre	Febris cat. inf. can.	0,071 mg/‰
56. Dtsch. Schäferhund	m.	3 Jahre	Febris cat. inf. can.	0,077 mg/‰
57. Dtsch. Kurzhaar	w.	4 Jahre	Febris cat. inf. can.	0,120 mg/‰

c) Kritik der Untersuchungsmethode.

Die angewandte Untersuchungsmethode ist sehr einfach und auch in der Praxis leicht durchführbar. Leider scheitert ihre Anwendung mitunter bei Hunden sehr kleiner Rassen, zumal wenn diese noch durch Krankheiten geschwächt sind. Ein Entzug von 20 – 30 ccm Blut zur Gewinnung der benötigten Serummenge kann in solchen Fällen schon lebensbedrohlich sein. Außerdem muß zugegeben werden, daß es sich schließlich doch nur um eine colorimetrische Bestimmung handelt, die als solche insofern an Wert einbüßt, als sie nicht die Sicherheit einer Wägung oder vieler anderer Methoden hat, sondern von dem Farbempfinden und -sehen des einzelnen Untersuchers abhängig ist. Dieser Umstand kann sehr nachteilig sein, namentlich, wenn es sich um sehr geringe Unterschiede handelt. Da aber zur Zeit keine einfachere und bessere quantitative Bestimmung des Indikans bekannt und vorhanden ist, muß die Methode vorläufig bis auf weiteres als Methode der Wahl angesehen werden.

IV. Zusammenfassung und Diskussion der Endergebnisse.

Die Serumindikanbestimmung nach *Jolles* ist sehr zuverlässig und leicht durchzuführen. Nachteilig ist die vorgeschriebene Serummenge von 5 ccm, die sich bei Hunden kleinerer Rassen oft nur schwer gewinnen läßt.

In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Serumindikanbestimmung von 37 klinisch gesunden Hunden verschiedenen Alters und Geschlechtes zusammengefaßt. Die gefundenen Serumindikanwerte schwanken zwischen 0,065 mg/% und 0,165 mg/%. Der Mittelwert beträgt 0,115 mg/% Indikan. Ein Vergleich mit dem Durchschnittswert des Menschen, den *Haas* (9) mit 0,045 mg/% Indikan ermittelt hat und der in der Regel in der Literatur angegeben wird, zeigt, daß beim Hund der Indikangehalt im Serum höher liegt.

Die Tabelle 2 enthält die Ergebnisse der Serumindikanbestimmung von 57 Hunden, die mit den verschiedensten Erkrankungen in die Medizinische Klinik eingeliefert worden waren. 15 dieser untersuchten Hunde zeigen erhöhte Serumindikanwerte.

Beim Menschen finden sich Serumindikanerhöhungen bei Niereninsuffizienz, gastro-intestinalen Störungen und bei gangränösen Prozessen im Organismus. Treffen diese Verhältnisse auch auf den Hund zu?

Bei 8 Fällen der 15 Patienten mit pathologischen Indikanwerten lag die Ursache der Hyperindikanämie in einer Niereninsuffizienz, die ausnahmslos durch eine chronische interstitielle Nephritis bedingt war. Bei keinem dieser acht Hunde mit Niereninsuffizienz fand man physiologische Werte, sondern fast nur Höchstwerte. Der Maximalwert betrug 2,620 mg/% Indikan. Die Serumindikanerhöhung ist also auch beim Hund ein regelmäßiges Symptom der Niereninsuffizienz. Mehrere Verlaufsuntersuchungen ergaben, daß eine geringe Indikanvermehrung in der Regel prognostisch als zweifelhaft, eine stärkere Erhöhung bei chronisch nierenkranken Patienten stets als ungünstig anzusehen ist.

In 4 Fällen ist die Ursache der Indikanvermehrung in schweren oder langandauernden gastro-intestinalen Störungen zu suchen. Bei diesen Patienten konnten weder durch klinische Untersuchungen noch durch andere Serumuntersuchungen Anzeichen einer Niereninsuffizienz ermittelt werden. Allerdings sind diese Werte nicht so hoch wie bei den Niereninsuffizienzen. Soweit bei der geringen Zahl der Fälle ein Urteil möglich ist, darf festgestellt werden, daß, wie beim Menschen Hunde mit bestimmten

Magen-Darmleiden zum Teil einen erhöhten Serumindikangehalt aufweisen können.

Die Ätiologie der pathologischen Werte des Hundes mit Herzinsuffizienz (Tabelle 2, Nr. 30) und des Hundes mit einem Sarkom der Leber (Tabelle 2, Nr. 32) ist wohl nicht genau zu klären. Bei beiden Patienten bestanden sowohl Symptome einer Niereninsuffizienz als auch eines Magen-Darmleidens. Der Serumharnstoffwert betrug bei dem ersten 86 mg/‰, bei dem letzteren 58 mg/‰. Anzeichen einer Urämie bestanden nicht.

Der Patient Nr. 24 (Tabelle 2), der einen Serumindikanwert von 0,234 mg/‰ aufwies, war an einer schweren, tödlich verlaufenden Staupepneumonie erkrankt. Die Sektion ergab u. a. eine trübe Schwellung der Nieren. Es ist wohl anzunehmen, daß der hohe Indikanwert auf eine Nierenschädigung zurückzuführen ist.

Bei allen übrigen Patienten lagen die Serumindikanwerte im physiologischen Bereich. Da die verschiedensten Erkrankungen vorlagen, ist die Annahme berechtigt, daß Indikanerhöhungen beim Hunde wie beim Menschen nur in Fällen von Nieren- und Magen-Darmerkrankungen auftreten.

V. Schlußsätze.

1. Bei 94 gesunden und kranken Hunden wurde nach der Methode von *Jolles* eine quantitative Serumindikanbestimmung durchgeführt.
2. Die Serumindikanwerte variierten bei 37 klinisch gesunden Hunden zwischen 0,065 mg/‰ und 0,165 mg/‰. Der Mittelwert betrug 0,115 mg/‰ Indikan.
3. Von den 57 mit den verschiedensten Krankheiten behafteten Hunden zeigten 15 einen erhöhten Serumindikanwert. Der Maximalwert betrug 2,620 mg/‰. Die Serumindikanerhöhungen fanden sich in allen Fällen von Niereninsuffizienz und bei einem Teil der Patienten mit starken oder langandauernden gastro-intestinalen Störungen.

VI. Literaturverzeichnis

1. Abderhalden, E.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Bruno Schwabe & Co., Verlag Basel, 1948.
2. Baar, G.: Die Indikanämie. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien, 1922.
3. Becher, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. Fischer, Jena, 6. Auflage, 1945.
4. ders.: Retention harnpflichtiger Substanzen. Pathologische Physiologie. Fischer, Jena, 1928.
5. Beltrametti, P.: Lo studio della funzione renale con particolare riguardo all'indacanemia. Clin. med. ital. 63, 505 - 520, 1932.
6. Bötcher, J.: Vergleichende Untersuchungen über die Höhe des Reststickstoff- und Indikanspiegels bei den Nierenerkrankungen des Hundes und ihre Bedeutung für die Diagnose und Prognose. Vet. Diss. Berlin 1952.
7. Brugsch, Th.: Nierenkrankheiten. Lehrbuch der inneren Medizin Bd. II. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien 1947.
8. Haas, G.: Über Indikanämie. Münch. med. Wschr. 31, 1043, 1915.
9. ders.: Der Indikangehalt des menschlichen Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 119, 177 - 198, 1916.
10. ders.: Die quantitative Indikanbestimmung im Blute als Nierenfunktionsprüfung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 121, 304 - 320, 1917.
11. Hervieux, C.: C. R. Soc. Biol. 56, 622, 1904.
12. Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart 1957.
13. Hutyra u. Marek: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, Bd. II. 10. Auflage, 1954.
14. Jäderholm, H.: Über den Reststickstoff und seine Bedeutung. Duodecom, Helsingfors, 46, 417 - 431, 1930.

15. Jolles, A.:
Über eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung von Indikan im Harn.
Zschr. f. phys. Chemie, 94, 79 – 103, 1915.
16. Lichtwitz, L.:
Nierenerkrankungen.
Bethe: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. IV.
Springer, Berlin 1928.
17. ders.:
Indikan.
Klin. Chemie, Fischer, Jena. 1929.
18. Ließ, B.:
Über das Vorkommen von Reststickstoff und Indikan im Liquor cerebrospinalis nierenkranker Hunde.
Vet. Diss. Berlin 1922
19. v. Monakow, P.:
Blutdrucksteigerung und Niere.
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 123, 129 – 152, 1920.
20. Obermayer u. Popper:
Über Urämie.
Ztschr. f. klin. Med. 72, 332 – 372, 1911.
21. Pinelli, J.:
L'indacano nel sangue in condizione normali.
Biochimica e Terr. sper. 22, 563 – 567, 1935
22. Rosenberg, M.:
Über Hyperkreatininämie der Nephritiker und ihre prognostische Bedeutung.
Münch. med. Wschr. 26, 928 – 931, 1916.
23. ders.:
Die quantitative Indikanbestimmung im Blut als Nierenfunktionsprüfung.
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 123, 472 – 474, 1917.
24. Sharlit, E.:
The concentration of indoxyl compounds (indican) in blood.
J. Labor. clin. Med. 20, 850 – 854, 1935.
25. Snapper u. van Bommel van Vloten:
Über quantitative Indikanbestimmungen im Blutserum.
Klin. Wschr. 15, 718 – 721, 1922.
26. Tschertkoff, J.:
Indikanämie und Urämie.
Dtsch. med. Wschr. 36, 1713 – 1715, 1914.
27. Volhard u. Becher:
Die klinischen Methoden der Nierenfunktionsprüfung. Einfache qualitative, klinisch-chemische Harn- und Blutuntersuchungsmethoden.
Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien 1929.
28. Zamyslova, K.:
Die Bestimmung des Indikans und der Xanthoproteinreaktion im Blute als Methode der Nierenfunktionsprüfung.
Z. klin. med. 116, 732 – 745, 1931.

Lebenslauf.

Am 29. Juli 1933 wurde ich als Sohn des Landwirtes Heinrich *Uffelman* und dessen Ehefrau Marie, geb. Fehl, in Breitenbach (Schlüchtern) geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Breitenbach und der Hauptschule in Schlüchtern wurde ich im Herbst 1946 in die Ulrich-von-Huttenschule in Schlüchtern aufgenommen und bestand dort 1953 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1953 begann ich mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Justus Liebig-Hochschule zu Gießen und legte dort im Frühjahr 1955 die Tierärztliche Vorprüfung und im Winter 1958 die Tierärztliche Prüfung ab.

Nach $1\frac{1}{2}$ jähriger Praktikantenzeit bei Herrn Dr. Hartwig in Betzdorf erhielt ich am 15. August 1958 die Approbation. Bis zum Ende des gleichen Jahres war ich als Assistent bei meinem Lehtierarzt beschäftigt. Seit 1. Februar 1959 bin ich bei Herrn Dr. Rödder in Hofgeismar als Assistent tätig.

